

Marcin Tkaczyk¹, Michał Nowicki¹, Irena Bałasz-Chmielewska²,
 Anna Boguszewska-Bączkowska³, Dorota Drożdż⁴, Barbara Koftaj⁵,
 Tomasz Jarmoliński⁶, Katarzyna Jobs³, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska¹³,
 Beata Leszczyńska⁷, Irena Makulska¹³, Dariusz Runowski⁸, Roman Stankiewicz⁹,
 Maria Szczepańska¹⁰, Ryszard Wierciński¹¹, Ryszard Grenda³, Andrzej Kanik¹²,
 Jacek A. Pietrzyk⁴, Maria Roszkowska-Blaim⁷, Krystyna Szprynger¹⁰,
 Jacek Zachwieja⁸, Maria M. Zajączkowska⁵, Walentyna Zoch-Zwierz¹¹,
 Danuta Zwolińska¹³, Aleksandra Zurowska²

¹Klinika Nefrologii i Dializoterapii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

²Klinika Nefrologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Gdańsku

³Klinika Nefrologii i Transplantacji Nerek, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

⁴Zakład Dializ Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

⁵Klinika Pediatrii i Nefrologii Akademii Medycznej w Lublinie

⁶Oddział Nefrologii ze stacją Dializ Specjalistycznego Samodzielnego Publicznego ZOZ Opieki nad Dzieckiem i Młodzieżą w Szczecinie

⁷Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie

⁸Klinika Nefrologii i Kardiologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Poznaniu

⁹Ośrodek Chorób Nerek i Dializoterapii Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Toruniu

¹⁰Klinika Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

¹¹Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

¹²Stacja Dializ w Rzeszowie

¹³Klinika Nefrologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci przewlekłe dializowanych w Polsce w opinii nefrologów dziecięcych

Hypertension treatment preferences in long-term dialysed children in Poland
— a survey of pediatric nephrologists

Summary

Background Chronic kidney disease is associated with the development of arterial hypertension in a vast majority of patients. The treatment of hypertension in these subjects is difficult and challenging due to a limited clinical experience with most drugs and no widely recognised recommendations for patients with end-stage renal disease. A choice of antihypertensive drugs is further narrowed by the young age of the patients since almost all drugs are not recommended

in children with renal failure. The aim of this nationwide retrospective analysis was to assess the hypertension treatment patterns in the population of children with chronic kidney diseases (CKD) undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis in Poland.

Material and methods Among all 134 children dialysed on 30th November 2004 in 13 pediatric dialysis centres in Poland seventy four (55%; 47M, 27F) children were hypertensive. For each patients the treating physicians filled a questionnaire that allowed to collect the following data: the primary kidney disease, chronic dialysis treatment, diagnostic criteria of hypertension and present antihypertensive medication if any. Additionally we asked of the doctors' preference for a therapy for the acute rise in blood pressure and suggestions which drugs, in their opinion, should not be used in dialysed children.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Michał Nowicki
 Klinika Nefrologii i Dializoterapii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki”
 ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź
 tel.: (042) 271–20–01
 e-mail: iczmp.nefro@wp.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badania prowadzono pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej

Results In the hypertensive dialysed patients the most frequent causes of chronic kidney disease were chronic glomerulopathies (27/74). Thirty two percent of children were on monotherapy whereas 65% required combined treatment. The therapy was adequate only in 58% of subjects. The lowest rate of efficacy was detected in patients requiring a combined antihypertensive therapy.

Among antihypertensive drug classes calcium channel blockers were administered most frequently (in 73% of children, in 11/24 cases in monotherapy and in 43/48 patients in combination). Angiotensin converting enzyme inhibitors were most frequently administered in monotherapy (50%). Nifedipine was preferred in acute blood pressure rise in children.

Conclusion We conclude that incidence of hypertension in dialysed children in Poland is relatively high. The pattern of the treatment was quite uniform, although the efficacy was relatively low (58%).

key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, antihypertensive treatment, chronic dialysis, children
Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 6, pages 425–432.

Wstęp

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest istotnym problemem w populacji dorosłych i dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Podobnie jak w populacji osób dorosłych, nadciśnienie u dzieci ujawnia się zwykle w miarę postępu niewydolności nerek, występując nawet u ponad 70% osób rozpoczynających leczenie nerkozastępcze [1, 2]. Nadciśnienie tętnicze występuje u prawie wszystkich chorych przewlekłe dializowanych, ale jest także bardzo częste u chorych po udanym przeszczepieniu nerki [3–5]. Z kolei, ostatnio opublikowano dane wskazujące, że częstość nadciśnienia zmniejsza się w trakcie długotrwałego leczenia nerkozastępczego, co prawdopodobnie wynika jednak przede wszystkim z rozwoju niewydolności serca [1].

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci z niewydolnością nerek stosuje się w praktyce te same grupy leków przeciwnadciśnieniowych co u dzieci z innymi postaciami nadciśnienia, wprowadzając jednak odpowiednie do czynności nerek modyfikacje dawek leków [6–8]. Praktyka ta nie znajduje wsparcia w aktualnych rekomendacjach, gdyż na przykład w najnowszym opracowaniu Amerykańskiej Akademii Pediatrii nie znalazł się rozdział poświęcony leczeniu nadciśnienia tętniczego, którego podłożem jest przewlekła choroba nerek [9]. Podstawową przyczyną takiego stanu rzeczy jest brak wystarczającej liczby danych klinicznych na temat stosowania wybranych leków hipotensyjnych u dzieci, w tym zwłaszcza z niewydolnością nerek [8].

Powszechnie wiadomo, że w populacji dorosłych dializowanych chorych na nadciśnienie tętnicze skuteczność leczenia hipotensyjnego jest często niewystarczająca, głównie ze względu na niewłaściwy dobór dawki leku, przewodnienie lub brak współpracy chorego [5, 10–12]. W przypadku dzieci dializowanych (które stanowią bardzo nieliczną grupę pacjentów) można by postawić hipotezę, że znajdują się one pod ściślejszym nadzorem personelu medycznego i rodziców, tak więc powinny lepiej współpracować z lekarzem.

Dodatkowo, inaczej niż w przypadku nadciśnienia samoistnego i wtórnego, należy brać pod uwagę inne czynniki decydujące o wysokości ciśnienia tętniczego, takie jak: bilans płynowy, rodzaj i skuteczność dializoterapii oraz niedokrwistość i jej leczenie, w tym szczególnie rekombinowanymi czynnikami pobudzającymi erytropoezę.

Dobór skutecznego farmakologicznego leczenia przeciwnadciśnieniowego jest wyzwaniem dla lekarzy pediatrów i internistów opiekujących się chorymi z niewydolnością nerek. Normalizacja wartości ciśnienia tętniczego może hamować postęp choroby nerek, a także stanowić skuteczną metodę zapobiegania powstawaniu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [13–18]. W planowaniu leczenia lekarz prowadzący powinien opierać się nie tylko na zaleceniach, lecz także uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną, a czasami także ekonomiczną chorego.

Celem niniejszej pracy było określenie leczenia hipotensyjnego, jakie stosują lekarze u dzieci przewlekłe dializowanych w Polsce oraz czynników mogących wpływać na skuteczność takiego leczenia. Analizy dokonano na podstawie dokumentacji choroby, ale także opinii lekarzy na temat możliwości terapii nadciśnienia tętniczego u dializowanych dzieci.

Materiał i metody

Badanie objęło wszystkie ośrodki prowadzące dializoterapię dla dzieci w Polsce i zostało przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Miało charakter ankiety skierowanej do lekarzy, wypełnianej indywidualnie dla każdego dializowanego chorego w wieku 0–18 lat. Analizą objęto wszystkich chorych dializowanych przewlekłe (od co najmniej 3 miesięcy) w listopadzie 2004 roku. Ankieta zawierała podstawowe dane kliniczne (wiek, płeć, rozpoznanie choroby podstawowej, rodzaj i długość okresu stosowanej dializoterapii, diureza resztkowa, dawka erytropoetyny), antropometryczne (masa ciała, wzrost) oraz biochemiczne (KT/V — tygodniowy klirens moczownika, stężenie hemoglobiny i białka całkowitego).

W części ankiety poświęconej nadciśnieniu zawarto pytania dotyczące obecności nadciśnienia tętniczego lub jego braku w chwili rozpoczęcia i w trakcie dializoterapii, a także rodzaju stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego (grupa leków, preparat i dawka). Zapytano również o wysokość ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych otrzewnowo w trakcie wizyty kontrolnej, a u hemodializowanych o średnią z 3 pomiarów bezpośrednio przed zabiegiem hemodializy [19]. Oddziałom uczestniczącym w badaniu pozostawiono dowolność w doborze metody pomiaru ciśnienia tętniczego (oscylometrycznie lub metodą Korotkowa).

W oddzielnej części ankiety zapytano lekarzy o zasady farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego w danym ośrodku, w tym zarówno o grupy leków stosowanych przy nagłym wzroście ciśnienia, jak i w leczeniu długotrwałym. Ponadto poproszono o wskazanie leków przeciwnadciśnieniowych, których w opinii ankietowanego lekarza nie powinno się stosować u dzieci dializowanych. To ostatnie pytanie wynikało głównie z niejednoznacznej opinii nefrologów dotyczących podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny chorym dializowanym.

Po zebraniu ankiet ze wszystkich ośrodków dokonano weryfikacji i analizy danych, uwzględniając następujące zalecenia:

- nadciśnienie tętnicze rozpoznawano zgodnie z kryteriami IV Raportu Grupy Roboczej ds. Nadciśnienia u Dzieci i Młodzieży z 2004 roku, gdy wartości ciśnienia tętniczego były równe lub przekraczały 95 centyl dla wieku i płci oraz gdy wartości te przekraczały 90 centyl i współistniały zmiany narządowe (np. w badaniu dna oka) [9];
- za skuteczne leczenie nadciśnienia uznawano obniżenie ciśnienia poniżej 95 centyla dla płci i wzrostu;
- dawki leku przeliczano na kilogram masy ciała.

W grupie dzieci leczonych z powodu nadciśnienia określono liczbę podawanych leków oraz ich dawki. Do dalszej analizy podzielono chorych na leczonych skutecznie (grupa A) oraz nieskutecznie (grupa B). W przypadku nieskuteczności leczenia zapytano lekarzy o opinię, jaki czynnik najprawdopodobniej odpowiadał za to niepowodzenie (brak współpracy, nieprzestrzeganie zaleceń dietetycznych itp.). Określono także, czy stosowane leczenie jest równie skuteczne u chorych przyjmujących 1, 2, 3 i więcej leków.

Analiza statystyczna

W celu określenia rozkładu badanych cech wykorzystano test Kolmogorowa-Smirnowa. Do porównań między grupami wykorzystano test Manna-Whitneya dla zmiennych niepowiązanych. W przypadku zmiennych jakościowych zastosowano test χ^2 oraz test dokładny Fishera. Dane przedstawiono w postaci średniej ary-

metrycznej \pm odchylenie standardowe lub mediany i przedziału międzykwartylowego, zależnie od rozkładu zmiennych. Za wartość znamioną przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W badaniu wzięło udział 13 ośrodków prowadzących opiekę dializacyjną dla dzieci w Polsce. Do analizy nadesłano 134 ankiety dotyczące dzieci (89 chłopców i 45 dziewcząt) w średnim wieku $10,7 \pm 5$ lat. Mediana okresu leczenia nerkozastępczego w tej grupie wyniosła 19 miesięcy (3–111 miesięcy). Dializę otrzewnową stosowano u 89 dzieci (66%), a hemodializy u 45 (34%).

Na podstawie wymienionych powyżej kryteriów nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 74 chorych (55% — 47 chłopców, 27 dziewcząt). Spośród nich 25 chorych dializowano za pomocą hemodializ, a 49 za pomocą dializ otrzewnowych. Najczęstszym rozpoznaniem było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (tab. I). Stwierdzano je częściej w grupie dzieci z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą bez nadciśnienia tętniczego (37% *vs.* 10%; $p = 0,03$). Spośród wskaźników klinicznych dzieci z nadciśnieniem tętniczym miały także mniejszą diurezę resztkową (10 ml/kg m.c. *vs.* 41 ml/kg m.c.; $p < 0,001$). W 12 przypadkach rozpoznano izolowane nadciśnienie skurczowe [9], w 2 podwyższone były jedynie wartości ciśnienia rozkurczowego, a w pozostałych obie wartości ciśnienia były nieprawidłowe. Podstawowe dane kliniczne badanej grupy podano w tabeli II. W 65% przypadków nadciśnienie tętnicze było obecne przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Odsetek chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem był podobny w populacji dializowanych za pomocą dializ otrzewnowej (54%) i hemodializ (56%). Nie zaobserwowano także, aby u dzieci młodszych (< 5 rż.) była odmienna częstość nadciśnienia w porównaniu ze starszymi (44 *vs.* 58%; $p = 0,15$).

Tabela I. Pierwotna przyczyna przewlekłej niewydolności nerek w badanej grupie

Table I. Primary kidney disease in the study group

Rozpoznanie	Odsetek
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek	37%
Śródmiąższowe zapalenie nerek	26%
Hipo- i dysplazja nerek	5%
Ostra niewydolność nerek	5%
Przyczyna nieznaną	3%
Inne	24%

Tabela II. Podstawowe dane kliniczne i biochemiczne w badanej grupie**Table II.** Basic clinical and biochemical characteristics of the study group

Wiek [lata]	12,3 (7,9–16)
Masa ciała [kg]	35 (20–42)
Wzrost [m]	1,39 (1,19–1,54)
BMI	16,5 (14,5–17,9)
Leczenie nerkozastępcze (miesiące)	18,5 (6–41)
Dawka erytropoetyny [tys./7 dni/kg]	98 (62–175)
Stężenie hemoglobiny [g/l]	110 (103–118)
Stężenie białka całkowitego [g/l]	62 (58–67)
KT/V	1,9 (1,4–2,6)
Diureza resztkowa [ml/kg/d.]	9,9 (0–23)
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	119,5 (108–125)
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	73 (60–80)

BMI, body mass index, wskaźnik masy ciała
KT/V, tygodniowy klirens moczniaka

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Farmakologiczne leczenie hipotensyjne stosowano u 72 z 74 dzieci (97%). W 2 przypadkach nadciśnienie tętnicze pozostało nieleczone. Jeden lek stosowano u 24 chorych (32%), a 2 lub więcej leków u 48 (65%). Odsetek chorych wymagających politerapii nie różnił się między hemodializowanymi a dializowanymi otrzewnowo (odpowiednio 68% i 63%). Chorzy hemodializowani otrzymywali średnio $2,2 \pm 1,0$, a dializowani otrzewnowo $2,0 \pm 0,9$ leku ($p = 0,23$). Dzieci poniżej 5 roku życia (12) otrzymywały $1,8 \pm 0,7$ leku, a starsze $2,1 \pm 1,0$ ($p = 0,09$).

W terapii stosowano następujące klasy leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA), antagoniści wap-

nia (CCB, *calcium channels blockers*), β -adrenolityki (BB, *beta blockers*), antagoniści receptorów α i β , antagoniści receptorów angiotensyny (sartany), diuretyki oraz leki ośrodkowo i obwodowo rozkurczające naczynia.

Jeżeli lekarze decydowali się na podanie jednego leku hipotensyjnego ($n = 24$), to były to najczęściej IKA (50%) lub CCB (46%) i jedynie incydentalnie BB (4%). W przypadku, kiedy chorzy otrzymywali 2 leki (27/74), to 23/27 otrzymywało CCB, 19/27 IKA, 11/27 BB/ABB, 1/27 sartany. Podstawowym stosowanym skojarzeniem leków było połączenie CCB i IKA. Szesnastu chorych otrzymywało 3 leki, 16/16 CCB, 10/16 BB, 8/16 IKA, 2/16 sartany, 12/16 leki działające ośrodkowo lub diuretyki. Podstawą leczenia skojarzonego w tych przypadkach było połączenie CCB z BB i antagonistów receptorów α i β . Pięcioro dzieci otrzymywało 4 i więcej leków. Wszystkie z nich przyjmowały BB, IKA i diuretyki lub dihydrałazynę, a 4/5 CCB i 3/5 sartany.

Spośród leków z grupy inhibitorów ACE najczęściej stosowanym był enalapril. W monoterapii dawka tego leku była niższa (mediana 0,16 mg/kg/d.) niż w terapii wielolekowej (mediana 0,27; $p = 0,008$). W przypadku amlodipiny (najczęściej podawanego CCB) dawki w poli- i monoterapii były porównywalne (w obu przypadkach mediana wynosiła 0,23 mg/kg/d.). W tabeli III przedstawiono dawkowanie najczęściej stosowanych preparatów w porównaniu z dawkami zalecanymi [9] dla dzieci z niewydolnością nerek lub bez niej.

Lekarze respondenci (po jednym na ośrodek) zapytani o wybór leku w przypadku nagłego znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego wskazali w 98% nifedypinę (podjęzykowo), a w 2% dihydrałazynę (dożylnie) jako leki pierwszego rzutu. W 80% przypadków jako lek drugiego rzutu wymieniano labetalol (dożylnie).

Spośród leków niezalecanych dzieciom dializowanym najczęściej wymieniano diuretyki — w szczególności tiazydowe — 3/13 odpowiedzi, leki działa-

Tabela III. Dawki najczęściej stosowanych preparatów w leczeniu nadciśnienia tętniczego w badanej grupie oraz aktualne zalecenia u dzieci z niewydolnością nerek lub bez niej**Table III.** Antihypertensive drugs doses in the study group and current recommendations for the treatment of children with or without chronic kidney disease

	Amlodipina* [mg/kg/d.]	Enalapril* [mg/kg/d.]	Labetalol [mg/kg/d.]
Dawka zalecana w nadciśnieniu samoistnym [9]	2,5–5 mg/d. (6–17 rż.)	0,08 pocz. 0,6 maks.	1–3 pocz. 12 maks.
Dawka zalecana u dzieci z niewydolnością nerek [8]	0,1–0,6	0,1–0,5	1–8
Dawka stosowana w badaniu	0,23 (0,08–0,50) 2,5–20 mg/d.	0,23 (0,08–0,51)	6,0 (1,8–12,5)

*Lek niezarejestrowany do stosowania u dzieci w Polsce (2004)

jące ośrodkowo (3/13), IKA (2/13), BB (1/13) i nifedypinę (1/13). Jako wyjaśnienie podawano odpowiednio: nieskuteczność w przypadku diuretyków, liczne działania niepożądane w przypadku leków działających ośrodkowo i ryzyko hiperkaliemii w przypadku inhibitorów ACE.

Skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego

Spośród 74 chorych z nadciśnieniem tętniczym 31 (42%) było leczonych nieskutecznie [9]. Nie zaobserwowano, by skuteczność leczenia zależała od stosowanej metody dializy (46% u dializowanych otrzewnowo, 35% u hemodializowanych; $p = 0,24$) oraz płci lub wieku dziecka. W grupie dzieci leczonych nieskutecznie spośród wskaźników biochemicznych i klinicznych wykryto jedynie niższe stężenie białka całkowitego w surowicy w porównaniu z dziećmi, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane (61 g/l *vs.* 64 g/l; $p = 0,04$) (tab. IV).

Monoterapia była skuteczna w 63%. W przypadku terapii wielolekowej skuteczność była znacząco niższa i wynosiła 44% ($p = 0,023$). U dzieci leczonych 2 lekami skuteczność terapii wynosiła 37%, a u dzieci leczonych 3 preparatami 69%. Mimo podawania 4 i więcej leków hipotensyjnych, u żadnego z pięciorga dzieci nie udało się osiągnąć normalizacji wartości ciśnienia tętniczego.

Za przyczyny nieadekwatnej kontroli ciśnienia tętniczego u dializowanych dzieci lekarze uznawali najczęściej brak współpracy dziecka lub rodziców (8/31), przewodnienie (8/31). U 7/31 dzieci stosowano zbyt małą dawkę leków.

w populacji dorosłych, chociaż analizy takiej zależności w tej grupie chorych są nieliczne i nie dały jednoznacznych wyników [9, 15, 16, 18, 20, 21]. Eksperci uznali także występowanie nadciśnienia tętniczego za czynnik przyspieszający rozwój zmian miażdżycowych u dzieci [6, 13, 14, 22]. Częstość nadciśnienia tętniczego u dzieci leczonych dializami jest wysoka — w ostatnio opublikowanym badaniu przekracza 76% [1]. Jak wykazali autorzy tego opracowania, częstość ta malała wraz z czasem trwania dializoterapii (do 48%), co jednak nie pozwala na wyciąganie wniosku, że dializoterapia korzystnie wpływa na normalizację ciśnienia tętniczego u każdego chorego, gdyż wynika raczej z upośledzenia czynności serca, związanego z działaniem mocznicy. Wykazano także, że — paradoksalnie — u niektórych chorych z grupy bez NT powikłanie to rozwijało się w trakcie leczenia [1]. W badaniu mniejszym niż wspomniane badanie Holtty wykazano, że 52% dializowanych dzieci było leczonych z powodu nadciśnienia [20]. W przeanalizowanej w niniejszej pracy populacji dzieci dializowanych w Polsce odsetek ten był porównywalny (55%).

U osób dorosłych nieprawidłowe wysokie wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono u 63–86% hemodializowanych [23, 10], przy czym najczęściej dotyczyły one ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a najrzadziej izolowanego rozkurczowego [10, 23, 24]. Na częstość nadciśnienia tętniczego wpływa istotnie sposób dializoterapii, gdyż w jednej z prac, pochodzącej z ośrodka stosującego długie nocne dializy, częstość występowania nadciśnienia była niska — wynosiła 4,7% [15].

Spośród czynników mogących wpływać na rozwój nadciśnienia u chorych dializowanych wymienia się rodzaj stosowanej dializy, rasę, wiek, podłoże niewydolności nerek, obecność diurezy resztkowej i stałe przewodnienie [1, 5, 20, 21, 24]. Autorzy wspominają także, że niebagatelną rolę odgrywa niedostateczna współpraca chorego w procesie leczenia —

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze jest powszechnie uznawane za czynnik zwiększający śmiertelność lub ryzyko choroby niedokrwiennej serca u chorych dializowanych

Tabela IV. Badania biochemiczne i podstawowe dane kliniczne u dzieci z właściwie (grupa A) i niewłaściwie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (grupa B). Wartości podane jako mediana

Table IV. Basic clinical and biochemical characteristics of the children with adequate (group A) and not adequate (group B) control of arterial hypertension. Data presented as median value

	Wzrost [cm]	Masa [kg]	BMI [kg/m ²]	KT/V* [l/min/1.73m ²]	HGB ¹ [g/l]	Białko całkowite ² [g/l]	Dawka EPO [tys./kg/7 dni]	Diureza [ml/kg/d]	Ultrafiltracja ³ [l/d]
Ciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane	140	31	16,5	1,82	110	64	99	12,2	0,99
Niewłaściwa kontrola ciśnienia tętniczego	136	28	16,6	2,35	110	61	96	9,5	1,05
p	NZ	NZ	NZ	NZ	NZ	$p = 0,04$	NZ	NZ	NZ

¹stężenie hemoglobiny we krwi; ²stężenie białka całkowitego w surowicy; ³ultrafiltracja dobową lub średni przybytek masy ciała pomiędzy dializami; *dane dostępne u 60% chorych; NZ — niezamienne

pomijanie dawek leku, nieprzestrzeganie zaleceń płynowych i dietetycznych [5, 21].

W większości prac stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze częściej występuje u chorych hemodializowanych (53–65,1%) niż u leczonych dializami otrzewnowymi (40–52,9%) [1, 22]. Jednak Lingens i wsp., wykorzystując do pomiarów techniki całodobowe, zaobserwowali odwrotną sytuację (33% *vs.* 79%) [25]. Obecnie panuje pogląd, wsparty badaniami Koningsa i wsp., że w patogenezie nadciśnienia u dializowanych otrzewnowo ważną rolę odgrywa stan ukrytego przewodnienia [21].

W omawianej analizie nie wykryto przewagi którejkolwiek z metod dializy w kontroli ciśnienia tętniczego u dializowanych dzieci. Podsumowanie danych klinicznych oraz badań laboratoryjnych (mniejsza diureza reszkowa u dzieci z nadciśnieniem tętniczym, niższe stężenie białka całkowitego) może wspierać tezę o dużym znaczeniu diurezy reszkowej i bilansu płynowego w regulacji wysokości ciśnienia tętniczego.

Mitsnerefes i wsp. wskazali, że nabyte choroby nerek także predestynują do rozwoju nadciśnienia, co znalazło potwierdzenie w omawianej grupie chorych, gdzie znaczący odsetek chorych cierpiał na kłębuszkowe choroby nerek (31%), podczas gdy w grupie bez nadciśnienia był on niższy (10%) [1].

Z uzyskanych wyników oraz z analizy piśmiennictwa wynika, że oprócz klasycznej terapii hipotensyjnej u chorych dializowanych należy rozważyć dodatkowe działania wspomagające, takie jak: zmianę diety na niskosodową, modyfikację sposobu dializ (długie nocne hemodializy, krótkie hemodializy codzienne) i właściwy bilans płynowy chorego [5, 11]. W przeprowadzonym przez autorów badaniu nie pytano o korzystanie z powyższych metod, ze względu na ich niedostępność lub trudną interpretację (dieta). Być może wysoki odsetek nieskutecznie leczonych chorych wynika z braku zastosowania leczenia wspomagającego i niedostatecznego przekonania nefrologów o jego skuteczności w tak szczególnej grupie chorych, jaką stanowią osoby przewlekle dializowane [5].

Spośród szerokiej gamy leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych u osób dorosłych jedynie część można zastosować również u dzieci [6–8]. W przypadku dializowanych w Polsce dzieci najczęściej stosowanymi grupami leków były długodziałające CCB oraz IKA, gdyż leki te przyjmowało odpowiednio 71% i 56% chorych. Zestawienie tych dwóch klas leków było też podstawą terapii w przypadku konieczności kojarzenia leków. W ankiecie przeprowadzonej wśród nefrologów amerykańskich IKA były podstawowymi lekami (> 80%), od których zaczynało się leczenie nadciśnienia u dzieci w przypadku współistnienia cho-

roby nerek i białkomoczu [7]. Antagoniści wapnia w tym opracowaniu były lekami drugiego rzutu, ale wspomniana analiza dotyczyła chorych z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stopniach zaawansowania, a nie tylko osób dializowanych, jak w niniejszej pracy [7]. Wydaje się, że w grupie chorych dializowanych w Polsce przewaga CCB może wynikać z obawy przed hiperkaliemią indukowaną przez IKA.

Podobnych obserwacji dostarczają prace Griffitha i Agarvalla przeprowadzone w populacji dializowanych osób dorosłych, gdzie CCB i IKA były podawane najczęściej [3, 23]. Leki β -adrenolityczne były stosowane rzadziej (25–39%) [3, 24]. Wykazano też jednak, że połączenie BB z innym lekiem wykazywało najwyższą skuteczność [3].

Antagoniści wapnia (dihydropirydynowi) o długim okresie działania charakteryzują się korzystnym profilem farmakologicznym i skutecznością u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ze względu na niewielką liczbę powikłań i niską cenę są one często wybierane do długotrwałego leczenia [26]. Z kolei IKA są obecnie coraz częściej stosowane u chorych z niewydolnością nerek, w tym również schyłkową, dzięki dodatkowemu działaniu kardio- i wazoprotekcyjnemu, jednak wymagają one ścisłej kontroli stężenia potasu w surowicy [11]. W analizie autorów IKA były stosowane w znaczącej grupie chorych jako monoterapia i jako składowa leczenia skojarzonego. Mimo tego tylko jeden z ośrodków zalecał rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego u dializowanych dzieci od tej grupy leków.

Dawki najczęściej stosowanych preparatów (amlodipina, enalapril, labetalol) nie przekraczały dawek zalecanych dla dzieci przez badaczy amerykańskich oraz polskich ekspertów [1, 8, 9]. Warto jednak nadmienić, że zgodnie z danymi z 2004 roku, zarówno amlodipina, jak i enalapril nie są lekami zarejestrowanymi do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci [8].

W leczeniu nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego nefrolodzy dziecięcy w Polsce zalecali przede wszystkim krótkodziałające CCB (nifedypinę). Jako lek drugiego rzutu wymieniano labetalol. Jak się wydaje, na ten wybór nie wpłynęły istotnie doniesienia o zwiększeniu ryzyka zgonu u osób dorosłych otrzymujących krótkodziałające CCB, a także pojedyncze doniesienia o ciężkich działaniach niepożądanych tych leków u dzieci [3, 27]. Wydaje się więc, że na wybór tej grupy leków (w tym zwłaszcza nifedypiny) wpłynęło przede wszystkim doświadczenie kliniczne, lecz także łatwość dawkowania oraz powszechna dostępność ich preparatów [26, 27]. Problem bezpieczeństwa stosowania nifedypiny w populacji dziecięcej będzie z pewnością wymagać dalszych analiz.

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego w badanej grupie prowadzono u 58% chorych. Na podstawie wytycznych opublikowanych w 2004 roku właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego (u dziecka bez niewydolności nerek) zdefiniowano jako wartość ciśnienia poniżej 95 percentyla dla wieku i wzrostu dziecka [9]. Zalecenia te były bardziej liberalne niż poprzednie, które nakazywały obniżenie wartości ciśnienia poniżej 90 percentyla [7]. Dla wszystkich grup dzieci chorujących na nadciśnienie tętnicze ustalono jednakowe zasady, mimo tego, że w populacji osób dorosłych zalecono utrzymywanie niższych wartości u chorych z cukrzycą i przewlekłymi chorobami nerek [7]. Wbrew tym ustaleniom, nefrologi amerykańscy starali się obniżyć ciśnienie tętnicze u dzieci z przewlekłą chorobą nerek poniżej 90 percentyla [7]. Gdyby autorzy zastosowali tę granicę określenia skuteczności leczenia w swej pracy, odsetek dzieci niepoddających się leczeniu wzrósłby z zaobserwowanych 42% do ponad 60%. Ta druga wartość byłaby bliższa danym z dotychczas publikowanych prac w populacji dziecięcej [1, 6, 14, 24]. Misniefes i wsp. oraz Agarwal i wsp. w najnowszych doniesieniach określili ją w granicach 67–70% [1, 24]. W opracowaniu autorów niniejszej pracy monoterapia była najbardziej skuteczna (63%), a skuteczność politerapii nie rosła wraz ze zwiększaniem liczby podawanych leków. U dzieci, którym podawano najwięcej leków nie udało się osiągnąć normalizacji ciśnienia tętniczego. Obserwowany efekt można tłumaczyć dużą częstością przypadków nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie skojarzone. Badane dzieci otrzymywały podobną lub nawet większą (2,0–2,2 leku/d.) liczbę preparatów przeciwnadciśnieniowych niż w innych opublikowanych badaniach (1,7–2,0 leku/d.) [1, 3, 23].

Autorzy poszukiwali przyczyn nieskuteczności leczenia zarówno w zaburzonej gospodarce płynowej, nieskutecznej dializoterapii, jak i w niedostatecznym dawkowaniu leków lub złej współpracy z chorym. Grupa 74 osób, chociaż stanowiła wszystkie dializowane w Polsce dzieci z nadciśnieniem tętniczym, była zapewne zbyt mała, by próbować ocenić wpływ rozpoznania choroby nerek na skuteczność leczenia. W zakresie wskaźników biochemicznych wykazano, że u chorych leczonych skutecznie stężenie białka całkowitego w surowicy było wyższe, a skuteczność dializy, diureza resztkowa czy dawka rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny stosowanej w leczeniu niedokrwistości nerkowej były porównywalne (tab. III). Ankietowani lekarze wskazali, że przyczyną braku skuteczności terapii jest w ich opinii najczęściej przewoźnienie i niedostateczna współpraca z chorym. Obserwacje te wskazują na bardzo ważną rolę utrzymywania właściwego bilansu płynowego u dializowanych dzieci.

Wnioski

Podsumowując, przeprowadzona ankieta wykazała, że nadciśnienie tętnicze u dializowanych dzieci stanowi wciąż istotny problem w Polsce. Leczenie nadciśnienia tętniczego jest prowadzone zgodnie z przyjętymi standardami międzynarodowymi, a grupy stosowanych leków są podobne jak u dzieci z nadciśnieniem samoistnym. W naszej opinii istnieje wyraźna potrzeba ustalenia pożądanego zakresu wartości ciśnienia dla dzieci z niewydolnością nerek oraz zwiększenia wyboru leków do podawania w przypadku nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp Przewlekła choroba nerek prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego u większości chorych. Leczenie nadciśnienia towarzyszącego niewydolności nerek jest utrudnione przez ograniczenia w stosowaniu wielu preparatów i brak wystarczających dowodów klinicznych, a ponadto istniejące obecnie rekomendacje nie obejmują w ogóle chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Wybór terapii hipotensyjnej ogranicza też młody wiek chorych, gdyż wielu leków nie można stosować u dzieci. Celem badania była analiza jakości leczenia przeciwnadciśnieniowego u dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej dializoterapii.

Materiał i metody Analizą objęto wszystkie dzieci dializowane w Polsce w dniu 30 listopada 2004 roku ($n = 134$). Uzyskano informacje dotyczące grup stosowanych leków oraz dawek preparatów, a także opinie lekarzy na temat doboru leków stosowanych przy nagłym wzroście ciśnienia tętniczego oraz tych, których dzieciom dializowanym nie powinno się podawać.

Wyniki Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 74 (55%) dzieci (47 chłopców, 27 dziewczynek). Najczęstszą przyczyną niewydolności nerek w grupie dzieci z nadciśnieniem było kłębuszkowe zapalenie nerek (27/74). W badanej grupie 65% dzieci leczono za pomocą kilku leków hipotensyjnych, 32% za pomocą jednego leku, a 3% jedynie metodami nefarmakologicznymi. Mimo aktywnego leczenia, zaledwie u 58% dializowanych dzieci prowadziło ono do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego poniżej 95 percentyla dla wzrostu i wieku. Najmniejszą skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego obserwowano w przypadku leczenia skojarzonego, zwłaszcza wielolekowego.

Najczęściej stosowanymi lekami byli antagonisty wapnia, które podawano u ogółem 73% dzieci, w tym u 43/48 w politerapii, a 11/24 w monoterapii. Inhibi-

tory konwertazy angiotensyny były najczęściej stosowane w monoterapii (50%). Mimo znanych kontrowersji, przy nagłym wzroście ciśnienia tętniczego stosowano najczęściej nifedypinę.

Wnioski Badanie wykazało, że w Polsce odsetek dializowanych dzieci wymagających leczenia nadciśnieniowego sięga 55%, w tym większość z nich wymaga podawania kilku leków. Pomimo że zasady leczenia są podobne we wszystkich ośrodkach, skuteczność leczenia pozostaje niezadowalająca (58%).

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leki przeciwnadciśnieniowe, dializoterapia, dzieci

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 6, strony 425–432.

Piśmiennictwo

1. Mitsnefes M., Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 309–315.
2. Żurowska A., Balaż I., Zagożdżon I., Marczak E. Hypertension in chronic renal failure. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2000; 8: 259–260.
3. Griffith T.F., Chua B.S., Allen A.S. i wsp. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1260–1269.
4. Gruppen M.P., Groothoff J.W., Prins M. i wsp. Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1058–1065.
5. Horl M.P., Horl W.H. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 227–244.
6. Chavers B., Schnaper H.W. Risk factors for cardiovascular disease in children on maintenance hemodialysis. *Adv. Ren. Replacement Ther.* 2001; 8: 180–190.
7. Woroniecki R.P., Flynn J.T. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologist. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 791–797.
8. Jobs K. Nadciśnienie tętnicze u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek i na leczeniu nerkozastępczym. *Klinika Pediatryczna* 2003; 11: 420–426.
9. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
10. Canella G., Paoletti E., Ravera G. i wsp. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 260–268.
11. Horl M.P., Horl W. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2004; 17: 288–290.

12. Rahman M., Fu P., Seghal A.R., Smith M.C. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 257–265.
13. Brem A.S., Lambert C., Hill C., Kitsen J., Shemin D.G. Clinical morbidity in pediatric dialysis patients: data from the Network 1 Clinical Indications Project. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 854–857.
14. Groothoff J.W., Gruppen M.P., Offringa M. i wsp. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61: 621–629.
15. Lynn K.L., McGregor D.O., Moesbergen T., Moesbergen T., Buttmore A.L., Inkster J.A., Wells E. Hypertension as a determinant of survival for patients treated with home dialysis. *Kidney Int.* 2002; 62: 2281–2287.
16. Takeda A., Toda T., Fujii T., Shinohara S., Sasaki S., Matsui N. Discordance of influence of hypertension on mortality and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 112–118.
17. Williams C.L., Hayman L.L., Daniels S.R. i wsp. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension and obesity in the young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143–160.
18. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. i wsp. “U”-curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients: Medical Directors of Dialysis Clinic. Inc. *Kidney Int.* 1998; 54: 561–569.
19. Sankaranarayanan N., Santos S.F., Peixoto A.J. Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2004; 11: 134–142.
20. Holtta T., Happonen J.M., Ronnholm K., Fyhrquist F., Holmberg C. Hypertension, cardiac state, and the role of volume overload during peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 324–331.
21. Konings C.J., Kooman J.P., Schonck M. i wsp. Fluid status and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2002; 22: 477–487.
22. Lerner G.R., Warady B.A., Sullivan E.K., Alexander S.R. Chronic dialysis in children and adolescents. The 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 404–417.
23. Agarwal R., Nissenson A.R., Battle D., Coyne D.W., Trout J.R., Warnock D.G. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am. J. Med.* 2003; 115: 291–297.
24. Agarwal R., Lewis R.R. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 1982–1989.
25. Lingens N., Soergel M., Loirat C., Busch C., Lemmer B., Scharrer K. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric patients treated by regular hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 167–172.
26. Sica A., Gehr T.W. Calcium channel blockers and end-stage renal disease: pharmacokinetics and pharmacodynamic considerations. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 123–131.
27. Castaneda M.P., Walsh C.A., Woroniecki R.P. i wsp. Ventricular arrhythmia following short-acting nifedipine administration. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 1000–1002.